

LE CAS CLINIQUE

UN HOMME JEUNE DONT LE LDL-CHOLESTÉROL EST SUPÉRIEUR À 1,9 G/L

BERTRAND CARIOU

Clinique
d'endocrinologie,
Institut du thorax,
CHU de Nantes,
Nantes, France.
Inserm UMR
1087-CNRS
UMR 6291.
[bertrand.cariou
@univ-nantes.fr](mailto:bertrand.cariou@univ-nantes.fr)

B. Cariou déclare
des interventions
ponctuelles (essais
cliniques, conseil,
conférences,
colloques et actions
de formation)
pour Amgen, MSD
et Sanofi-Regeneron ;
et avoir été pris en
charge à l'occasion
de congrès par
Sanofi-Regeneron.

Observation. Un homme âgé de 33 ans consulte pour un bilan médical systématique dans le cadre de l'obtention d'une assurance de prêt bancaire. Il n'a pas d'antécédent particulier et ne prend aucun traitement. Il fume 15 cigarettes par jour depuis l'âge de 20 ans. À l'interrogatoire, il mentionne que son père est mort d'une « crise cardiaque » à 47 ans et qu'un de ses oncles paternels de 58 ans vient de subir un triple pontage coronarien. L'examen clinique, notamment cardiovasculaire, est sans particularité. La pression artérielle est à 125/70 mmHg. Le poids est de 69 kg pour une taille de 1,73 m (IMC à 23 kg/m²). Il revient en consultation 2 semaines plus tard avec les résultats de son bilan biologique. L'ionogramme sanguin est normal avec une créatinémie mesurée à 75 µmol/L (DFG estimé à 114 mL/min selon la formule CKD-EPI). Le bilan hépatique est normal (transaminases, gamma GT et phosphatases alcalines). La glycémie à jeun est à 0,91 g/L. Le bilan lipidique est le suivant : cholestérol total 3,15 g/L (8,15 mmol/L) ; triglycérides 1,09 g/L ; HDL-cholestérol 0,57 g/L (1,47 mmol/L) ; LDL-cholestérol 2,36 g/L (6,1 mmol/L).

L'HYPOTHÈSE DIAGNOSTIQUE À NE PAS MANQUER ?

Les chiffres élevés de LDL-cholestérol doivent faire évoquer une hypercholestérolémie familiale. En effet, selon les recommandations de la Nouvelle Société française d'athérosclérose (NSFA), une valeur de LDL-cholestérol supérieure à 1,9 g/L est évocatrice d'une hypercholestérolémie familiale.¹ Les recommandations de la Société européenne d'athérosclérose retiennent quant à elles une valeur de cholestérol total supérieure à 3,10 g/L pour évoquer ce diagnostic.² L'autre argument en

faveur d'une hypercholestérolémie familiale chez ce sujet est la présence d'antécédents familiaux cardiovasculaires précoces (survenant avant 55 ans chez l'homme ou avant 60 ans chez la femme).²

DISCUSSION DIAGNOSTIQUE

La première étape avant d'envisager le diagnostic d'hypercholestérolémie familiale est d'éliminer les causes d'hypercholestérolémie secondaire, surtout en l'absence d'antécédents familiaux d'hypercholestérolémie ou d'accidents cardiovasculaires. Le bilan biologique

minimal pour éliminer ces causes (**tableau 1**) comprend un dosage de la créatinémie et de la TSH, ainsi qu'un bilan hépatique complet (transaminases, gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine conjuguée). Dans un second temps, il faut compléter l'enquête familiale en recherchant d'autres cas d'hypercholestérolémie (en remettant si besoin au patient des ordonnances prescrivant une évaluation d'anomalie lipidique [EAL] pour les membres de sa famille). L'examen clinique doit être complété à la recherche de signes cliniques évocateurs d'hypercholestérolémie

LE CAS CLINIQUE HYPERCHOLESTÉROMIE FAMILIALE

familiale (v. figures). Ce sont avant tout les xanthomes tendineux qui sont des dépôts extravasculaires de cholestérol, quasiment pathognomoniques de l'hypercholestérolémie familiale. Ces xanthomes sont le plus fréquemment observés au niveau des tendons d'Achille, voire des tendons extenseurs des doigts. L'arc cornéen n'est évocateur d'hypercholestérolémie familiale que s'il est présent avant l'âge de 45 ans. Les xanthélasmas sont moins spécifiques et peuvent s'observer en dehors de toute anomalie du bilan lipidique. Au-delà de leur intérêt diagnostique, les xanthomes tendineux et les xanthélasmas ont également une valeur pronostique. En effet, ils sont associés à un risque cardiovasculaire augmenté indépendamment de l'intensité de l'hypercholestérolémie.³ À l'inverse, l'absence de dépôts extravasculaires de cholestérol ne doit pas faire rejeter le diagnostic d'hypercholestérolémie familiale, surtout chez le sujet jeune.

Il existe des scores clinico-biologiques, comme celui de la *Dutch Lipid Clinic* (tableau 2), qui peuvent servir d'aide pour le diagnostic d'hypercholestérolémie familiale en pratique clinique.

Le diagnostic de certitude est apporté par l'identification de la mutation responsable de l'hypercholestérolémie familiale (majoritairement dans le gène du récepteur au LDL-cholestérol, *low density lipoprotein receptor* [LDLR]). Le diagnostic génétique nécessite le recours à un centre expert ; il a l'intérêt de faciliter l'enquête familiale. Il faut tout de même garder à l'esprit que la mutation causale n'est pas identifiée dans

PRINCIPALES CAUSES D'HYPERCHOLESTÉROLÉMIES SECONDAIRES	
Causes	Diagnostic
Hypothyroïdie	TSH (élevée)
Insuffisance rénale, syndrome néphrotique	Créatinémie, bandelette urinaire (protéinurie)
Cholestase hépatique (cirrhose biliaire primitive)	Transaminases, gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine
Anorexie mentale	Clinique (IMC)
Lymphomes, gammopathies monoclonales	Clinique, dosage de LDL, tomодensitométrie Électrophorèse protéines plasmatiques
Estroprogestatifs	Interrogatoire

Tableau 1. IMC : indice de masse corporelle ; gamma GT : gamma glutamyl-transpeptidase ; LDL : *low density lipoprotein* ; TSH : *thyroid stimulating hormone*.

certain cas d'hypercholestérolémie familiale véritable (≈ 20 %).⁴

UN RISQUE MAJEUR D'UN ÉVÉNEMENT CORONARIEN

La gravité de l'hypercholestérolémie familiale est directement liée au développement de l'athérosclérose et à la survenue d'accidents cardiovasculaires, essentiellement coronariens, précoces. Une notion extrêmement importante est celle de l'exposition cumulée à des taux élevés de LDL-cholestérol depuis la naissance (*LDL-C burden hypothesis*), qui expose les patients à un risque cardiovasculaire augmenté.² Cette notion de durée d'exposition spécifique à l'hypercholestérolémie familiale fausse le calcul des scores de risque cardiovasculaire (SCORE, Framingham, etc.) qui ne doivent pas être utilisés dans l'hypercholestérolémie familiale. Ainsi, sans traitement hypolipémiant, environ 50 % des hommes et au moins 30 % des femmes ayant une hypercholestérolémie familiale auront un

événement coronarien mortel ou non avant respectivement les âges de 50 et 60 ans.^{5,6} La prévalence des maladies cardiovasculaires chez un individu d'âge moyen atteint d'hypercholestérolémie familiale varie entre 20 à 40 %.¹

Il faut donc très fortement encourager l'arrêt du tabagisme chez ce patient.

OBJECTIF : UN LDL-CHOLESTÉROL INFÉRIEUR À 1 G/L

La mise en place d'un traitement hypolipémiant est recommandée dans l'hypercholestérolémie familiale. Nous ne disposons pas d'essais contrôlés contre placebo dans cette maladie, en raison d'une impossibilité éthique à ne pas traiter ces patients. Néanmoins, des patients avec hypercholestérolémie familiale (mal identifiés) ont été inclus dans les essais randomisés avec les statines et l'hypothèse « *lower is better* », concernant la réduction des événements cardiovasculaires associée à la baisse du LDL-cholestérol, >>>



Figures.
SIGNES CLINIQUES DE L'HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE.
A. Xanthomes tendineux ;
B. Xanthélasma ;
C. Arc cornéen.

LE CAS CLINIQUE

HYPERCHOLESTÉROMIE FAMILIALE

EN FRANCE, SEULEMENT 5 % DES CAS IDENTIFIÉS !

s'applique également à cette population.⁷ Surtout, nous disposons de données observationnelles issues de suivis de cohorte démontrant que la morbi-mortalité cardiovasculaire a été nettement améliorée depuis l'apparition des statines. Dans une large cohorte hollandaise de 2 146 patients ayant une hypercholestérolémie familiale en prévention primaire, le traitement par statines s'est accompagné d'une réduction du risque de maladie coronaire de 76 % ($p < 0,001$) sur un suivi moyen de 8,5 ans.⁸

Les récentes recommandations européennes de l'*European Atherosclerosis Society* (EAS) visent un objectif de LDL-cholestérol inférieur à 1 g/L chez les patients ayant une hypercholestérolémie familiale et inférieur à 0,7 g/L chez ceux en prévention secondaire d'une maladie cardiovasculaire.² Les recommandations de la NSFA ont un objectif de LDL-cholestérol inférieur à 1,30 g/L à partir de l'âge de 20 ans et inférieur à 1 g/L en présence d'un facteur de risque additionnel : tabagisme, diabète, hypertension artérielle, HDL-cholestérol inférieur à 0,4 g/L, lipoprotéine (a) [Lp(a)] supérieure à 50 mg/dL (*v. infra*), antécédents familiaux cardiovasculaires, xanthomes tendineux, absence de traitement hypolipémiant avant l'âge de 40 ans.¹ Compte tenu des niveaux souvent très élevés de LDL-cholestérol, un objectif alternatif est d'obtenir leur baisse d'au moins 50 %.¹

Les moyens à mettre en œuvre pour atteindre ces objectifs sont fondés à la fois sur des règles hygiéno-diététiques et des traitements pharmacologiques. Sur le plan diététique, il est conseillé une diminution des apports en lipides (< 35 % apports énergétiques), des acides gras saturés (< 7 % apports énergétiques) et du cholestérol alimentaire (< 300 mg/j). Une activité physique

est recommandée, mais elle doit être mise en œuvre après un avis cardiologique pour le dépistage d'une éventuelle cardiopathie ischémique. Les statines représentent le traitement hypolipémiant de première intention étant donné leur niveau de preuve dans les études randomisées. Les statines à fortes doses sont recommandées (atorvastatine 80 mg/j, rosuvastatine 10-20 mg/j) chez les patients en prévention secondaire.

DES MYALGIES APPARAISSENT

Le patient revient en consultation 8 semaines plus tard avec les résultats de son nouveau bilan lipidique sous atorvastatine 40 mg/j. Le LDL-cholestérol est à 1,79 g/L et le bilan hépatique est normal (absence de cytolysé). À l'interrogatoire, le patient se plaint de douleurs diffuses des membres supérieurs, d'allure musculaire, le gênant dans son activité quotidienne. Il reconnaît qu'il a de lui-même diminué la dose de statines, en prenant un seul comprimé 1 jour sur 2, et que cela a nettement amélioré sa symptomatologie.

Ce tableau évoque des myalgies en lien avec une intolérance aux statines qui survient chez environ 7 à 29 % des patients, selon les études. Dans la majorité des cas, il s'agit de formes modérées avec des concentrations de créatine phosphokinase (CPK) normales ou ne dépassant pas 4 fois la normale. Rarement, il s'agit de myosites avec des taux de CPK supérieurs à 10 N (1 cas pour 10 000 patients/an dans les essais cliniques) ou de rhabdomyolyse (CPK > 40 N). Il est important de conforter le lien de causalité en réalisant un arrêt transitoire des statines pendant 4 à 6 semaines afin de vérifier l'amélioration des symptômes et la normalisation des CPK. Dans les formes modérées, il est recommandé de refaire un essai de traitement avec de plus faibles doses de statines.⁹ Si le LDL-cholestérol

n'est pas à l'objectif sous statines à dose maximale tolérée, il est recommandé d'ajouter de l'ézétimibe en bithérapie, voire des résines chélatrices d'acides biliaires (cholestyramine) en trithérapie ; il est important de souligner que l'étude IMPROVE-IT a récemment démontré une diminution significative des événements cardiovasculaires en association aux statines.¹⁰ Des essais cliniques de phase III ont donné des résultats prometteurs avec les anticorps monoclonaux anti-PCSK9 dans cette population.¹¹ Dans les formes les plus sévères – hypercholestérolémie familiale homozygote ou hétérozygote sévère avec LDL-cholestérol supérieur à 2 g/L en prévention secondaire sous traitement oral maximal –, le recours aux LDL-aphérèses peut être envisagé.¹

DÉPISTER DES LÉSIONS ATHÉROMATEUSES

Afin de dépister des lésions d'athérome est réalisé un bilan cardiovasculaire. La consultation cardiologique ne montre pas d'anomalies à l'ECG de repos et l'épreuve d'effort est négative cliniquement et électriquement. L'écho-Doppler artériel des troncs supra-aortiques ne montre que de discrètes plaques d'athérome non sténosantes asymptomatiques.

Au-delà de la prise en charge du LDL-cholestérol, il est important de dépister une athéromatose infraclinique, bien que les modalités de dépistage ne fassent pas l'objet d'un consensus bien établi.^{1, 2} Un ECG de repos est recommandé pour l'ensemble des patients avec hypercholestérolémie familiale. Une épreuve d'effort est justifiée en présence de symptômes d'insuffisance coronaire, d'une reprise d'activité physique, chez les patients âgés de plus de 40 ans ayant un facteur de risque cardiovasculaire additionnel ou en cas de traitement non optimal.¹ L'écho-Doppler artériel des troncs supra-aortiques peut

LE CAS CLINIQUE HYPERCHOLESTÉROMIE FAMILIALE

être utile pour dépister des lésions athéromateuses infracliniques et convaincre le patient du bien-fondé du traitement hypolipémiant. Plus récemment, des études suggèrent que le score calcique coronaire pourrait être une alternative intéressante pour dépister l'athéromatose coronaire infraclinique, en se méfiant des faux négatifs chez les sujets jeunes.²

Enfin, le dosage de la Lp(a) peut s'avérer utile dans le bilan initial d'une hypercholestérolémie familiale pour mieux identifier les patients à haut risque cardiovasculaire (pour des valeurs > 50 mg/dL). Néanmoins, il n'y pas à l'heure actuelle de preuve formelle qu'abaisser la Lp(a) en plus du LDL-cholestérol améliore le pronostic cardiovasculaire des patients.

Le patient a deux fils de 7 ans et 1 an et interroge ses médecins sur l'intérêt du dépistage et comment l'organiser.

Le dépistage familial est une étape cruciale dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie familiale. L'objectif étant de dépister le plus tôt possible les apparentés atteints afin de débiter précocement un traitement hypolipémiant permettant de réduire la charge lipidique au niveau des artères. Il est recommandé de dépister les enfants entre 2 et 8 ans. Les mesures diététiques (diminution des apports en graisses) peuvent être débutées à partir de 2 ans dans les formes sévères et le traitement par statines entre 8 et 10 ans.

L'HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE EST LARGEMENT SOUS-DIAGNOSTIQUÉE !

L'hypercholestérolémie familiale est probablement une des maladies autosomiques dominantes les plus fréquentes avec une prévalence estimée à 1 cas/200 à 1 cas/500 pour sa forme hétérozygote (soit entre 14 et 34 millions d'individus atteints à

SCORE CLINICO-BIOLOGIQUE DU NETWORK DE LA DUTCH LIPID CLINIC		
Critères pour établir un score*		Points
Antécédents familiaux		
Parent au 1 ^{er} degré avec maladie coronarienne ou vasculaire prématurées (homme < 55 ans ; femme < 60 ans)		1
Parent au 1 ^{er} degré avec LDL-cholestérol > 95 ^e percentile		1
Parent au 1 ^{er} degré avec xanthomes tendineux et/ou arc cornéen		2
Enfant de moins de 18 ans avec LDL-cholestérol > 95 ^e percentile		2
Antécédents personnels		
Maladie coronarienne prématurée (homme < 55 ans ; femme < 60 ans)		2
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs ou cérébrale prématurée		1
Signes cliniques		
Xanthomes tendineux et/ou arc cornéen		6
Arc cornéen avant 45 ans		4
Données biologiques : LDL-cholestérol		
> 3,30 g/L (> 8,5 mmol/L)		8
2,50-3,29 g/L (6,5-8,4 mmol/L)		5
1,90-2,49 g/L (5,0-6,4 mmol/L)		3
1,55-1,89 g/L (4,0-4,9 mmol/L)		1
Analyses ADN		
Mutations génétiques identifiées		8
	Diagnostic	Certain si score ≥ 8
		Probable si score 6-7
		Possible si score 3-5

Tableau 2. * à chaque critère correspond un nombre de points.

travers le monde). L'hypercholestérolémie familiale homozygote est beaucoup plus rare avec 1 cas sur 1 million. Sur le plan génétique, des mutations ont été identifiées sur trois gènes : le gène du récepteur au LDL dans 74 % des cas ; l'apolipoprotéine B dans 6,6 % des cas ; PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin kexin type 9*) dans 0,7 % des cas. Dans environ 20 % des cas, le gène n'est pas encore identifié.⁴ À l'heure actuelle, l'hypercholestérolémie familiale est largement sous-diagnostiquée en France avec moins de 5 % des cas identifiés ! Il est impor-

tant d'améliorer son dépistage et son diagnostic car il s'agit d'une maladie sévère associée à une forte augmentation des événements cardiovasculaires (20 fois plus que dans la population générale chez les sujets ayant une hypercholestérolémie familiale non traitées). Un dépistage efficace de l'hypercholestérolémie familiale permet la mise en place d'un traitement précoce, élément clé de la prise en charge pour réduire les événements cardiovasculaires. Le diagnostic d'hypercholestérolémie familiale permet également de réaliser un dépistage familial >>>

LE CAS CLINIQUE

HYPERCHOLESTÉROMIE FAMILIALE

en cascade pour identifier et traiter de nouveaux cas. Le traitement repose prioritairement sur les statines. Une étude récente du Registre français des hypercholestérolémies familiales montre qu'il reste également des progrès à faire en termes de prise en charge thérapeutique car seulement 18,8 % des patients atteignent l'objectif de LDL-cholestérol inférieur à 1 g/L, dont seule-

ment 25 % des patients en prévention secondaire.¹² L'arrivée des inhibiteurs de PCSK9 devrait permettre d'améliorer ces résultats et d'atteindre plus fréquemment la cible de LDL-cholestérol.

En pratique, il faut penser à l'hypercholestérolémie familiale devant un LDL-cholestérol supérieur à 1,90 g/L, surtout en présence d'antécédents familiaux d'hypercholes-

térolémie et d'accidents cardiovasculaires. Avoir ce réflexe est bénéfique pour le patient afin d'optimiser sa prise en charge et le protéger de la survenue d'événements cardiovasculaires. De plus, le dépistage de l'hypercholestérolémie familiale est rentable sur le plan médico-économique, comme l'ont démontré plusieurs études.¹³ 

RÉSUMÉ UN HOMME JEUNE DONT LE LDL-CHOLESTÉROL EST SUPÉRIEUR À 1,9 G/L

L'hypercholestérolémie familiale est une maladie génétique autosomique dominante fréquente (prévalence : 1/200 à 1/500) et sous-diagnostiquée. Elle est associée à une augmentation du risque cardiovasculaire liée à une athérosclérose prématurée. Le diagnostic d'hypercholestérolémie familiale doit être évoqué devant un taux de LDL-cholestérol supérieur à 1,9 g/L (4,9 mmol/L), une athéromatose prématurée, des xanthomes tendineux, des antécédents familiaux d'hypercholestérolémie et d'accidents cardiovasculaires. L'enquête familiale et le diagnostic génétique permettent d'identifier les cas familiaux. L'objectif de LDL-cholestérol est inférieur à 1,3 g/L chez les jeunes adultes sans facteurs de risque cardiovasculaires, inférieur à 1 g/L chez la majorité des patients, inférieur à 0,7 g/L en prévention secondaire cardiovasculaire. La prise en charge thérapeutique est fondée sur des règles hygiéno-diététiques et des traitements hypolipémiants avec des statines à forte dose, de l'ézétimibe et plus rarement des résines chélatrices d'acides biliaires. À l'avenir, les inhibiteurs de PCSK9 pourraient représenter une alternative thérapeutique chez les patients n'atteignant pas la cible de LDL-cholestérol.

SUMMARY A YOUNG MAN WHOSE LDL-CHOLESTEROL IS GREATER THAN 1.9 G/L

Familial hypercholesterolemia (FH) is both a frequent (estimated prevalence of heterozygous FH: 1/200 to 1/500) and underdiagnosed (< 5 % of diagnosed FH in most countries) genetic disease. Non-treated FH is associated with an increased risk of coronary heart disease (CHD) linked to premature atherosclerosis. The diagnosis of FH should be considered when a subject presents with plasma LDL-cholesterol (LDL-C) level > 190 mg/dl (4.9 mmol/l), premature CHD, tendon xanthomas, familial history of hypercholesterolemia, premature CHD or cardiac death. Cascade screening and genetic analysis help to identify affected relatives. The therapeutic objective is to obtain LDL-C target < 130 mg/dl in young adults without additional cardiovascular risk factors, < 100 mg/dl in the majority of FH patients and < 70 mg/dl in adults with known CHD. Therapeutic management is based on the combination on lifestyle and dietary counselling and pharmacological approaches with maximal potent statin dose, ezetimibe and bile acid sequestrants. In a near future, PCSK9 inhibitors should be a valuable option in FH patients not at LDL-C goal.

RÉFÉRENCES

1. Farnier M, Bruckert E, Boileau C, Krempf M ; Nouvelle Société française d'athérosclérose. Diagnostic et traitement des hypercholestérolémies familiales (HF) chez l'adulte : recommandations de la Nouvelle Société française d'athérosclérose (NSFA). Presse Med 2013;42:930-50.
2. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 2013;34:3478-90.
3. Christoffersen M, Frikke-Schmidt R, Schnohr P, Jensen GB, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Xanthelasmata, arcus corneae, and ischaemic vascular disease and death in general population: prospective cohort study. BMJ 2011;343:d5497.
4. Marduel M, Carrié A, Sassolas A, et al. Molecular spectrum of autosomal dominant hypercholesterolemia in France. Hum Mut 2010;31:E1811-24.
5. Marks D, Thorogood M, Neil HA, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history and treatment of familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis 2003;168:1-14.
6. Alonso R, Mata N, Castillo S, et al.; Spanish Familial Hypercholesterolaemia Group. Cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: influence of low-density lipoprotein receptor mutation type and classic risk factors. Atherosclerosis 2008;200:315-21.
7. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010;376:1670-81.
8. Verschuren WJ, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. BMJ 2008;337:a2423.
9. Stoes ES, Thompson PD, Corsini A, et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin-therapy - European Atherosclerosis Society consensus panel statement on assessment, aetiology and management. Eur Heart J 2015;36:1012-22.
10. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015;372:2387-97.
11. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al.; RUTHERFORD-2 Investigators. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG145) in heterozygous familial hypercholesterolemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2015;385:331-40.
12. Béllard S, Carreau V, Carrié A, et al. Improvement in LDL-cholesterol levels of patients with familial hypercholesterolemia: can we do better? Analysis of results obtained during the past two decades in 1669 French subjects. Atherosclerosis 2014;234:136-41.
13. Marks D, Wonderling D, Thorogood M, Lambert H, Humphries SE, Neil HA. Cost effectiveness analysis of different approaches of screening for familial hypercholesterolaemia. BMJ 2002;324:1303.